

А.И. Жебентяев, Н.А. Алексеев

## РАЗДЕЛЕНИЕ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Витебский государственный  
медицинский институт

В обзоре рассмотрены варианты разделения четвертичных аммониевых соединений методом ВЭЖХ на сорбентах различной полярности. Показана возможность применения описанных методик для анализа разнообразных объектов (биоматрицы, лекарственные формы, экологические пробы).

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) занимает ведущее место среди методов анализа лекарственных веществ в разнообразных сложных объектах (биоматрицы, экологические пробы, лекарственные формы) [1, 11, 21]. Особенно эффективен этот метод при определении термолабильных, нелетучих веществ, оптических изомеров. Использование селективных детекторов позволяет надежно идентифицировать разделяемые соединения и достигать высокой чувствительности, благодаря чему некоторые объекты (биожики и др.) можно анализировать без длительной и трудоемкой пробоподготовки.

Для анализа четвертичных аммониевых соединений (ЧАС) использованы различные варианты ВЭЖХ с разными типами детекции, составом подвижной фазы. Однако особую сложность представляет определение непоглощающих в УФ- и видимой области спектра веществ, производных ЧАС, а также сильнополярных бисчетвертичных аммониевых соединений.

В качестве детекторов чаще всего используются спектрофотометрический, флуориметрический, электрохимический в комплексе с ферментативным реактором, кондуктометрический детекторы.

В настоящем обзоре приведены работы, опубликованные в 1980-1997 годах.

### 1. ВЭЖХ на кремнеземных сорбентах.

Разделение проводится на колонках длиной 8 - 25 см с силикагелями зернением 5 - 10 мкм различных фирм-производителей. Так, для разделения ЧАС с короткими алифатическими радикалами (холин, ацетилхолин и другие эфиры холина) [24,40,49,55] используют ионпарные системы, состоящие из фосфатного или аммиачно-ацетатного буферного раствора в смеси с различными концентрациями тетраметиламмония (ТМА) и октил- или додецилсульфоната натрия. Для детекции используют электрохимический детектор с ферментативным реактором, представляющим собой колонку с иммобилизованными ферментами - ацетилхолинэстеразой и холиноксидазой. Для устранения мешающих ионов в некоторые подвижные фазы вводили этилендиаминтетраацетат натрия (ЭДТА-Na)[49]. Альтернативные подвижные фазы (ПФ) включают водную фазу в смеси с органическим растворителем (метанол (MeOH), ацетонитрил (MeCN), этанол (EtOH)). Данные методики позволяют определять до 1 пмоль холина и его эфиров, а также других алифатических ЧАС и третичных аминов в биологических объектах.

Bugatti C. et al. [14] изучали разделение алкалоидов чистотела (сангвинарин, хелеритрин, берберин) на колонке с немодифицированным силикагелем в системе 5 mM ацетата натрия в смеси метанол - диоксан - уксусная кислота (44:5:1) и с детектированием при 280 нм. Берберин в препаратах определяли на колонке LiChrosorb SI-60 (немодифицированный силикагель), используя для разделения смесь ди-хлорметан - MeOH - диэтиламин - уксусная кислота (900:90:4:5). Флуоресцентное детектирование позволяет снизить предел обнаружения берберина до 2 нг во вводимой пробе [75]. Бинарные системы типа полярный органический растворитель - водный раствор неорганической соли или кислоты проявляют высокую эффективность по отношению к моно- и бис-ЧАС [12,63]. В таких системах (например, MeCN - 2 mM серная кислота = 1:1 или

MeOH - 0.1 М серная кислота = 1:1) разделяли тубокурарин и синтетические миорелаксанты (алкуроний, атракуриум, верокуроний и др.), а также их метаболиты (лауданозин). Детектирование проводили с помощью УФ-детектора (210 или 292 нм), или с помощью кондуктометрического детектора. Методика является высокочувствительной (до 50 нг/мл) и отличается хорошей воспроизводимостью [12]. Аналогично разделяли панкуроний, векуроний и пипекуроний на колонке типа SI-100 в ПФ MeCN - 0.1 М натрия перхлорат (24:1). ПрО с УФ-детектором (213 нм) составил 10 нг в пробе [25]. Использование для детекции миорелаксантов флуориметрического детектора позволяет изучать фармакокинетику новых препаратов (мевакурий) методом ВЭЖХ [9]. Для определения специфических примесей в препаратах стероидных ЧАС (пипекуроний) использован метод ВЭЖХ на сорбенте LiChrosorb SI-60 или SI-100. Подвижная фаза - смесь растворов хлорида и карбоната аммония в растворе аммиака с MeOH и MeCN [26,27]. Нитраты и хлориды в виде аммониевых солей использованы в качестве подвижной фазы смеси с MeOH и MeCN при разделении бензэтония [37] и оксазила [51]. В последнем случае для элюирования бис-ЧАС (оксазил) необходимо добавить к ПФ еще перхлорат лития.

## **2. ВЭЖХ на привитых кремнеземах.**

### **2.1. Привитые полярные группы (цианопропильные или аминопропильные).**

Силикагели с привитыми цианогруппами ( $\mu$ -Bondapak-CN, Spherisorb-CN, Ultrasphere-CN) особенно широко используются в анализе длинноцепочечных алифатических ЧАС (бензалконий, бензэтоний, цетилпиридиний и их гомологи). Высокая эффективность таких систем позволяет разделять близкие по структуре соединения с использованием ион-парных ПФ, в состав которых входят полярные органические растворители (MeOH, MeCN, реже тетрагидрофуран) и буферный раствор, включающий ион-парные реагенты (соли ТМА или третичных аминов)[16]. Для определения миорелаксанта алкурония и его метаболита - лауданозина [34] и цетилпи-

ридиния [20] использовали ПФ водный раствор MeCN. Для определения более полярных соединений (тубокурарин, метокурин и др.) в органический растворитель добавляли фосфатный буферный раствор [56,65], ацетат триэтиламмония [44,47] или фосфат дибутиламмония [8]. Для разделения атракуриума и лауданозина используется система MeCN - натрия сульфат - серная кислота [60].

Бензалконий успешно определяли в различных объектах (кровь, глазные капли [5]) без сложной пробоподготовки в ПФ MeCN - фосфатный буферный раствор pH 5.0 [23] или pH 4.0 [69], MeCN - пропионатный буферный раствор pH 5.4 [13], MeCN - ацетатный буферный раствор pH 4.5 [15]. Во всех случаях использовали УФ-спектрофотометрический детектор (210, 214 или 254 нм). При использовании масс-спектрометрического детектора ПрО бензалкония составляет 15 нг в пробе [69], с УФ детекцией - 5 нг/мл (после концентрирования на патронах с привитыми  $C_{18}$ -группами) [13,46].

Reuvers T.B.A. et al. [59] определяли бензэтоний в рыбных продуктах на колонке с привитыми CN-группами в ПФ MeCN - 0.1 М ацетат аммония и детекцией при 254 нм. Цетилпиридиний некоторые авторы [20] успешно элюировали с колонок типа  $\mu$ -Bondapak-CN или Zorbax-CN водными растворами MeOH или MeCN без добавок буферных растворов. Однако, по другим данным [10] для элюирования цетилпиридиния с цианопропильных кремнезёмов используются смеси MeCN - 0.02 М фосфатный буферный раствор pH 3.5 (80:20) или MeOH - вода (60:40) с добавкой ион-парного реагента - пентилсульфоната натрия. УФ-детектирование позволяет достичь ПрО при 210 нм до 1 мкг/мл по цетилпиридинию.

### **2.2. Привитые алкильные или арильные группы.**

Химическая модификация силикагеля с целью устранения силанольных групп позволяет достичь высокой эффективности разделения ЧАС за счет изменения механизма адсорбции и, следовательно, формы изотермы адсорбции. Для разделе-

ния используются колонки длиной 10 -30 см с сорбентами типа Waters C<sub>18</sub>,  $\mu$ -Bondapak-C<sub>18</sub>, LiChrosorb-RP-8 или RP-18, Nucleosil-C<sub>18</sub>, Nova-Pak-C<sub>18</sub> и другие. По типу ПФ можно выделить:

а) системы с алкилсульфонатами в качестве противоионов.

DeBros F. et al. [18] определяли алкуроний и тубокурарин (внутренний стандарт) в плазме и моче после твердофазного извлечения на колонке Waters C<sub>18</sub>, используя в качестве ПФ метанол с добавкой 0.144% водного раствора додецилсульфоната натрия. Детекцию проводили при помощи УФ-спектрофотометрического детектора (280 нм). Другие миорелаксанты - векуроний, панкуроний, рокуроний [33] - в присутствии метаболитов определяли в плазме крови (после ион-парной экстракции с иодид-анионом) на колонке Nova-Pak C<sub>18</sub>, ПФ являлась смесь 0.1M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0.11 mM 10,19 - диметоксиантрацен-2-сульфонат и 0.11 mM гептилсульфонат натрия в водном диоксане. Количественное определение разделенных соединений проводили путем постколоночной экстракции ионных пар с сульфонатами (10,19 - диметоксиантрацен-2-сульфонатом) и определяли интенсивность флуоресценции при 452 нм. ПрО векурония и панкурония составил 5 нг/мл [70].

Высокая селективность данных привитых групп особенно характерна для разделения длинноцепочечных ЧАС, таких как цетилпиридиний, бензэтоний, декамин, бензалконий [54]. Так, цетилпиридиний в лекарственных препаратах [39] определяли с помощью ПФ вода - MeOH - хлороформ, содержащей 0.1 М лаурилсульфоната натрия, используя для детекции ЧАС спектрофотометрический детектор (244 нм). Подвижная фаза, состоящая из ацетонитрила, воды и уксусной кислоты с добавкой 7 mM лаурилсульфоната натрия использовалась [45] при определении хлоргексидина и бензэтония. Бензалконий в глазных каплях [48] определяли на колонке  $\mu$ -Bondapak-Phenyl, используя фосфатный буферный раствор pH 6.3 в смеси с MeCN (7:13) с содержанием 57 mM гексилсульфоната натрия в качестве элюента

и спектрофотометрический детектор (215 нм).

б) системы с ионными парами - алкилсульфонатами и ЧАС или солями третичных аминов.

Для определения холина и ацетилхолина в спинномозговой жидкости и спинном мозге предложено использовать колонку с привитыми алкильными группами (C<sub>6</sub>-группы) и ПФ ацетон - фосфатный буферный раствор с добавкой 15 mM TMA и 0.3 mM додецилсульфоната натрия (pH 7.7). Детектирование проводили после ферментативной реакции электрохимически, при этом ПрО холина составил 70 фмоль в пробе, ацетилхолина - 90 фмоль [68]. Asano M. et al. [7] определяли те же компоненты в мозге на колонке Nucleosil-C<sub>18</sub> в ПФ, состоящей из раствора натрия ацетата, ЭДТА-Na, октилсульфоната натрия, TMA в воде при pH 5.0. ПрО для обоих соединений составил при этом 100 фмоль в пробе. Вместо ацетата натрия использованы также фосфатный буферный раствор с теми же компонентами. Этот элюент позволяет без предварительной пробоподготовки определять холин и ацетилхолин в спинномозговой жидкости с ПрО 50 фмоль в пробе [64]. Liberato D.J. et al. [38] в качестве ПФ использовали смесь 0,1 М аммония ацетата и 2 mM пиридина с содержанием 50 мг/л октилсульфоната натрия.

Оксазил (амбеноний) в биологических объектах определяли [72] на колонке с привитыми октадецильными группами в потоке ПФ 35% MeCN, содержащей 20 mM октилсульфоната натрия, 2.5 mM TMA и 10 mM дигидрофосфата натрия при pH 3.0. Со спектрофотометрическим детектором (217 нм) градуировочный график линеен в диапазоне концентраций 20 - 200 пмоль в пробе. Аналогичные системы, состоящие из водного MeCN с 0.02 М додецилсульфоната натрия и 0.1 М ТЭА, использованы при определении гербицида параквата в биологических жидкостях. При этом ПрО без предварительной пробоподготовки составил 0.1 мкг/мл [43]. Theoret Y. et al. [67] определяли бретилий и внутренний стандарт - тубокурарин - на

колонке с привитыми октильными группами (Spherisorb-Octyl), элюируя анализируемые компоненты смесью MeOH - MeCN - водный 0.01 М октилсульфоната натрия и 1.5 mM дибутиламина фосфата при pH 3.4. Детектор - СФ (272 нм), ПрО препарата в плазме крови составил 0.156 мкг/мл. Аналогичные приемы использованы в работах по определению пиридо-стигмина и эдрофония в плазме крови [41,73]. Для детекции использован масс-спектрометрический детектор [41] по ионам 181 и 187 m/e, ПрО составил 0.5 нг/мл.

Для определения берберина в биологических объектах (кровь, печень и др.) использовали колонку Nova-Pak C<sub>18</sub> и ПФ ацетон - вода с добавкой ион-парного реагента - d,l-камфор-10-сульфоновой кислоты и диэтиламина при pH 4.8. ПрО в плазме со спектрофотометрическим детектором составил 4.5 нг в пробе [28,74].

в) системы с ЧАС или солями третичных аминов.

Сочетание твердофазной экстракции и ВЭЖХ использовалось для определения тубокурарина в биологических жидкостях [6]. Разделение проводили на колонке с привитыми октадецильными группами в потоке ПФ вода - MeOH - дибутиламина фосфат (791:198:1). Детектор - УФ-спектрофотометр (214 нм). ПрО составил 15 нг/мл. Другой миорелаксант - галламин (в структуре - три четвертичных атома азота) - определяли в биожидкостях, используя в качестве ПФ 10% водный раствор MeOH с 7.5 mM тетрабутиламмония фосфата и УФ-спектрофотометрический детектор (229 нм). ПрО составил при этом 1 мкг/мл [58].

Холин и его эфиры в зерне определяли после экстракционной очистки на колонке  $\mu$ -Bondapak-C<sub>18</sub> в потоке ПФ бутанол-1 - MeOH - уксусная кислота - вода с добавкой 0.15 mM 1-фенэтил-2-пиколиния бромида. Такое косвенное детектирование (вариант косвенной фотометрической хроматографии) при 254 нм позволяет определять до 1 нмоль холина и ацетилхолина в пробе [32]. Применение третичных аминов (триэтиламин) в качестве добавок в ПФ, состоящую из смеси MeOH - уксус-

ная кислота - вода, позволяет надежно определять тиамин в лекарственных смесях [3,4]. Для определения примеси фосфотиамин в кокарбоксилазе (дифосфотиамин) предложено использовать силикагели с привитыми октадецильными группами типа Serapen SGX C18 и 6,2 mM раствор бромида тетрабутиламмония в 0,01 М фосфатном буфере (pH 6,8) в качестве ПФ [2].

г) системы с неорганическими противоионами (буферные растворы и др.).

В смеси вода - полярный органический растворитель для сорбентов с привитыми группами введение неорганических противоионов (фосфаты, перхлораты) позволяет разделять бисчетвертичные аммониевые соединения, а также полярные ЧАС с небольшими алифатическими радикалами (ацетилхолин, холин и др.).

Для определения дитилина в плазме крови Lagerwerf A.J. et al.[35] использовали колонку с привитыми октильными группами и элюент MeCN - MeOH - 0.05 М фосфатный буферный раствор в соотношении 7:1:12 и флуориметрический детектор. ПрО без пробоподготовки составил 100 нг/мл. Другой миорелаксант - векуроний - извлекали из плазмы методом ион-парной экстракции и определяли методом ВЭЖХ на колонке Nova-Pak C<sub>18</sub> в потоке ПФ 0.1 М фосфатный буферный раствор в водном диоксане. Для детекции использовали постколоночную экстракцию ионной пары векурония с флуоресцентным реагентом и измерение флуоресценции при 452 нм. ПрО составил 5 нг/мл, что гораздо ниже, чем у флуоресцентной спектроскопии, ТСХ или ГЖХ [71]. Сходные ПФ использовали для определения основных продуктов разложения атракуриума [50]. Оксазил (амбеноний) определяли на колонке с C<sub>18</sub> в потоке ПФ 32% MeCN в 0.1 М фосфатном буферном растворе (pH 3.5) с добавкой 0.25 М лития перхлората [66]. Чувствительность данной методики со спектрофотометрическим детектором (214 нм) составляет 10 - 400 нг/мл.

Damsma G. et al. [17] определяли холин и ацетилхолин в плазме крови на колонке с привитыми C<sub>18</sub>- группами с ПФ 0.2

М дигидрофосфатом калия и добавкой 5 мМ калия хлорида. Для определения тех же ЧАС предложена ПФ, состоящая из 0,2% раствора трифторуксусной кислоты в воде, содержащей 1% глицерина [30]. Для элюирования гетероциклических ЧАС (берберин) в качестве элюента использована фаза 32% MeCN с 0.02 М фосфорной кислотой [76]. Элюирование клидиния с аналогичных колонок можно проводить 0.04 М ацетатом аммония в смеси MeCN - вода - диметилформамид при pH 6.0 [31]. Одновременное определение третичных аминов (атропин) и ЧАС (N-бутилскополамин) на колонках с привитыми октадецильными группами проводилось в смеси водного ацетата аммония - MeOH - MeCN [53].

### **3. Синтетические полимеры и ионообменные смолы в качестве сорбентов для ВЭЖХ четвертичных аммониевых соединений.**

Стирол-дивинилбензолные полимеры чаще всего используются для анализа ацетилхолина и холина в биологических объектах. Их применение позволяет определять данные ЧАС без пробоподготовки в таких сложных матрицах, как ткани мозга, спинномозговая жидкость и др. В качестве ПФ используются в основном буферные растворы (фосфатный буферный раствор) с добавкой ион-парных реагентов. Так, Ikarashi Y. et al. [29], используя предколонку с углеродным сорбентом типа SP-2250 разделяли ацетилхолин и холин в потоке ПФ 0.05 М фосфатный буферный раствор, 1 мМ ЭДТА-Na, 0.4 мМ октилсульфонат натрия при pH 8.4. Иногда кроме алкилсульфоната вводят и ЧАС (ТМА) [42,52] или полярный органический растворитель (MeCN до 2.5%) [22]. Аналогично разделяли длинноцепочечные ЧАС (катионные ПАВ) на колонке с полистирол-дивинилбензолным сорбентом в ПФ MeCN - вода - уксусная кислота, содержащей 0,005 М ксилосулфоната натрия [19].

Использование косвенного фотометрического детектирования для анализа непоглощающих в УФ-области спектра ЧАС (холин, ацетилхолин) требует введения в

ПФ дополнительных компонентов, таких как гексадецилтриметиламмоний и 4-амино-бензолсульфокислоту, а к буферному раствору необходимо прибавлять большее количество органического растворителя (MeCN до 7% или пропанол-1 до 3%). Однако, ПрО холина и ацетилхолина в таком варианте невелик (для холина и ацетилхолина около 1-2 мкг в пробе) [57].

Для разделения некоторых ЧАС использованы и ионообменные смолы. Так, определение атракуриума и его метаболита (лауданозин) в плазме крови Simmonds R.J. [61] проводили на колонке с сорбентом Partisil-10 SCX при 60 °C в подвижной фазе MeCN - 0,06 М натрия сульфат в 5мМ серной кислоте. Аналогично на тех же смолах разделяли некоторые алкильные ЧАС, используя в качестве ПФ 0,04 М раствор формиата аммония в MeOH [62]. Разделение алифатических ЧАС на ионообменных смолах (с привитыми сульфогруппами) осуществляли в подвижной фазе MeCN - вода с содержанием 0,01 - 0,25 М бензилтриэтиламмония хлорида и 1% уксусной кислоты [36]. Данным методом можно разделять и детектировать ЧАС, практически непоглощающие в УФ-области спектра, используя метод косвенного фотометрического детектирования.

### ***ЛИТЕРАТУРА***

1. Арзамасцев А.П., Никуличев Д.Б., Попов Д.М. и др. // Хим.-фармац. журн. - 1989. - Т. 23, N 4. - С. 486 - 491.
2. Кузьмин С.В., Ишина Е.Е., Шишова М.Л. и др. // Хим.-фармац. журн. - 1997. - Т. 31, N 5. - С. 55 - 56.
3. Лайпанов А.Х., Сланский В.Э., Богданова В.Н. и др. // Фарм. анализ - науке и практике. - Науч. Труды ВНИИФ. Т. 30. Москва, 1992. - С. 99 - 104.
4. Староверова В.М., Григорьева А.М., Высочина Л.А. и др. // 5 Всесоюзный симпозиум по молекулярной жидкостной хроматографии.: тез. Докл. Рига, 1990. - С. 211.
5. Ambrus G., Takahashi L.T., Marty P.A. // J. Pharm. Sci. - 1987. - Vol. 76, N 2. - P. 174 - 176.

6. Annan R.S., Kim C., Martyn J. // J. Chromatogr. - 1990.- Vol. 526. - P. 228 - 234.
7. Asano M., Miyauchi T., Kato T. et al.// J. Liq. Chromatogr. - 1986.- Vol. 9, N 1. - P. 199 - 215.
8. Avram M.J., Shanks C.A. // J. Chromatogr. - 1984. - Vol. 306. - P. 398 - 404.
9. Beiderbick N., Aydinocioglu G., Yilmaz M. et al.// Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther. - 1995.- Vol.30, N 2.- P. 125 - 126.
10. Benassi C.A., Semenzato A., Zanzot P. et al.// Farmaco.- 1989.- Vol. 44.- P. 329 - 338.
11. Bernal J.L., Delnozal M.J., Rosas V. et al.// Chromatographia- 1994. - Vol. 38, N 9-10. - P. 617 - 623.
12. Bjorksten A.R., Beemer G.H., Crankshaw D.P.// J. Chromatogr. - 1990.- Vol.533.- P. 241 - 247.
13. Bleau G., Desaulniers M.// J. Chromatogr. - 1989.- Vol. 487.- P. 221 - 227.
14. Bugatti C., Colombo M.L., Tome F.// J. Chromatogr.- 1987.- Vol. 393, N 2. - P. 312 - 316.
15. Cohn L.J., Greely V.J., Tibbetts D.L.// J. Chromatogr. - 1985.- Vol. 321, N 2. - P. 401 - 405.
16. Daignault L.G., Rillema D.P.// J. High Resolut. Chromatogr.- 1991.- Vol. 14, N 8.- P. 563 - 565.
17. Damsma G., Flentge F.// J. Chromatogr. - 1988. - Vol. 428. - P. 1 - 8.
18. DeBros F., Okutani R., Inada E. et al.// J. Chromatogr. - 1990. - Vol. 529.- P. 449 - 454.
19. Dowie C.J., Campbell W.C., Cooksey B.G.// Analyst.- 1989.- Vol. 114, N 8.- P. 883 - 885.
20. Elfakir C., Lafosse M., Dreux M.// J. Chromatogr. - 1990 - Vol. 513. - P. 354 - 359.
21. Erge R., Klaus Muller R., Wehran H.- J.// Pharmazie.- 1985.- Bd. 40, N 3. - S. 153 - 168.
22. Eva C., Hadjiconstantinou M., Neff N.H. et al.// Anal. Biochem. - 1984. - Vol. 143, N 2. - P. 320 - 324.
23. Fan T.Y., Wall G.M. // J. Pharm. Sci. - 1993.- Vol. 82, N 11. - P. 1172 - 1174.
24. Fujuki Y., Ikeda Y., Okuyama S. et al.// J. Liq. Chromatogr. - 1990.- Vol. 13, N 2. - P. 239 - 251.
25. Gazdag M., Babjak M., Kemenes-Bakos P. Et al.// J. Chromatogr. - 1991. - Vol. 550.- P. 639 - 644.
26. Gazdag M., Szepesi G., Mihalyfi K. et al.// Acta Pharm.Hung. - 1992.- Vol.62, N 3.- P. 88 - 96.
27. Gazdag M., Szepesi G., Varsanyi-Riedl K. et al.// J. Chromatogr. - 1985. - Vol. 328.- P. 279 - 287.
28. Hong T., Yu C., Zhang H. et al.// Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi. - 1991.- Vol. 22, N 8. - P. 356 - 357.
29. Ikarashi Y., Iwatsuki H., Blank L.C. et al.// J. Chromatogr. - 1992. - Vol. 575. - P. 29 - 37.
30. Ishimaru H., Ikarashi Y., Maruyama Y.// Biol. Mass Spectrom. - 1993.- Vol. 22, N 12. - P. 681 - 686.
31. Jalal I.M., Sa-sa S.I., Hussein A. et al.// Anal. Lett. - 1987.- Vol. 20, N 4. - P. 635 - 655.
32. Jones R.S., Stutte C.A. // J. Chromatogr. - 1985.- Vol. 319. - P. 454 - 460.
33. Kleef U.W., Proost J.H., Roggeveld J. et al.// J. Chromatogr. - 1993.- Vol. 621, N 1.- P. 65 - 67.
34. Kunzer T., Buzello C.W., Theisehn M. et al.// J. Chromatogr.- 1994.- Vol. 653, N 1.- P. 63 - 68.
35. Lagerwerf A.J., Vanlinthout L.E.H., Vree T.B.// J. Chromatogr. - 1991.- Vol. 570. - P. 390 - 395.
36. Larson J.R., Pfeiffer C.D. // Anal. Chem. - 1983.- Vol. 55, N 2.- P. 393 - 396.
37. Law B., Chan P.F.// J. Pharm. Biomed. Anal.- 1991.- Vol. 9, N 3. - 271 - 274.
38. Liberato D.J., Yergey A.L., Weintraub S.T.// Biomed. Environ. Mass Spectrom.- 1986.- Vol. 13, N 4. - P. 171 - 174.
39. Linares P., Gutierrez M.C., Lazaro F. et al.// J. Chromatogr. - 1991. - Vol. 558.- P. 147 - 153.
40. Liscovitch M., Freese A., Blusztajn J.K. et al.// Anal. Biochem. - 1985.- Vol. 151, N 1. - P. 182 - 187.
41. Malcolm S.L., Madigan M.J., Taylor N.L.// J. Pharm. Biomed. Anal. - 1990. - Vol. 8, N 8-12. - P. 771 - 776.
42. Matsumoto M., Togashi H., Yoshioka M. et al.// J. Chromatogr. - 1990. - Vol. 526. - P. 1 - 10.
43. Matsumoto M., Ushima Y., Kurosawa Y. et al.// J. Nippon Hosp. Pharm. Assoc. Sci. Ed. - 1987.- Vol. 13, N 8. - P. 199 - 204.
44. Matsunaga H., Suehiro T., Saita T. et al.// J. Chromatogr. - 1987.- Vol. 422. - P. 353 - 355.
45. Medlicot N.J., Ferry D.G., Tucker I.G. et al.// J. Liq. Chromatogr. - 1994.- Vol. 17, N 7. - P. 1605 - 1620.

46. Meyer R.C.// J. Pharm. Sci.- 1980.- Vol. 69, N 10.- P. 1148 - 1150.
47. Michaelis H.C. // J. Chromatogr. - 1990.- Vol. 534.- P. 291 - 294.
48. Miller R.B., Chen C., Sherwood C.H.// J. Liq. Chromatogr. - 1993.- Vol. 16, N 17. - P. 3801 - 3811.
49. Murai S., Miyate H., Saito H. et al.// J. Pharmacol. Methods - 1989.- Vol. 21, N 4. - P. 255 - 262.
50. Nehmer U.// J. Chromatogr. - 1988.- Vol. 435, N 3.- P. 425 - 433.
51. Ohtsubo K., Higuchi S., Aoyama T. et al.// J. Chromatogr. - 1989.- 496, N 2. - P. 397 - 4-6.
52. Okuyama S., Ikeda Y.// J. Chromatogr. - 1988.- Vol. 431, N 2. - 389 - 394.
53. Papadoyannis I., Zotou A., Samanidou V. et al.// Instrum. Sci. Technol. - 1994. - Vol. 22, N 1.- P. 83 - 103.
54. Parhizkari G., Miller R.B., Chen C.// J. Liquid Chromatogr. - 1995.- Vol. 18, N 3.- P. 553 - 563.
55. Pomfret E.A., DaCosta K.A., Schurman L.L. et al.// Anal. Biochem.- 1989.- Vol.180, N 1. - P.85-90.
56. Quinn K.D., Stewart J.T. // Biomed. Chromatogr. - 1991. - Vol. 5, N 1. - P. 8 - 13.
57. Raghuveeran C.D.// J. Liq. Chromatogr. - 1985. - Vol. 8, N 3. - P. 537 - 544.
58. Ramzan I.M.// J. Chromatogr. - 1987.- Vol. 417. - P. 428 - 433.
59. Reuvers T.B.A., Ortiz G., Ramos. et al.// J. Chromatogr. - 1989. - Vol. 467, N 1. - P. 321 - 326.
60. Schopfer C., Benakis A. // J. Chromatogr. - 1990.- Vol. 526. - P. 223 - 227.
61. Simmonds R.J.// J. Chromatogr. - 1985.- Vol. 343, N 2. - P. 431 - 436.
62. Spagnolo F., Hatcher M.T., Faulseit B.K.// J. Chromatogr. Sci.- 1987.- Vol. 25, N 9.- P. 399 - 401.
63. Szepesi G., Gazdag M., Mihalyfi K.// J. Chromatogr. - 1989.- Vol. 464, N 2. - P. 265 - 278.
64. Teelken A.W., Schuring H.F., Trieling W.B. et al.// J. Chromatogr. - 1990 - Vol. 529.- P. 408 - 416.
65. Terry S., Teitelbaum Z.// J. Liq. Chromatogr. - 1991.- Vol. 14, N 20.- P. 3745 - 3754.
66. Tharasse-Bloch C., Chabenat C., Boucly P. et al.// J. Chromatogr. - 1987. - Vol. 421. - P. 407 - 411.
67. Theoret Y., Varin F.// J. Chromatogr. - 1992. - Vol. 575. - P. 162 - 166.
68. Tyrefors N., Gillberg P.G.// J. Chromatogr.- 1987.- Vol. 423.- P. 85 - 91.
69. Vreeken R.J., Van Dongen W.D., Ghijssen R.T. et al.// Biol. Mass Spectrom. - 1992. - Vol. 21, N 6. - P. 305 - 314.
70. Weindlmaryr- Goettel M., Lankmayer E.P., Koeberl G. et al.// Fresenius' J. Anal. Chem. - 1992. - Vol. 343, N 1.- P. 85 - 86.
71. Weindlmaryr- Goettel M., Lankmayer E.P., Koeberl G.// Labor. Med.- 1992. - Bd. 15, N 11. - S. 477 - 478.
72. Yamamoto K., Kohda Y., Saiton Y. et al.// J. Chromatogr. - 1988.- Vol. 433. - P. 167 - 176.
73. Yturalde O., Lee Rai-Yun, Benet L.Z. et al.// J. Liquid Chromatogr. - 1987.- Vol. 10, N 10. - P. 2231 - 2246.
74. Yu C., Hong Y., Zhang H. et al.// Sepu. - 1992. - Vol. 10, N 3. - P. 167 - 168.
75. Yu C., Hong Y.C., Zhang H. et al.// Sepu - 1994.- Vol. 12, N 2. - P. 37 -39.
76. Zhou Y., Li F.// Yaowu Fenxi Zazhi. - 1984. - Vol. 4, N 3. - P. 131 - 134.

## SUMMARY

Zhebentyev A.I., Alekseev N.A.

### SEPARATION OF QUARTERNARY AMMONIUM COMPOUNDS BY HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY

Some variants of separation of quarternary ammonium compounds by HPLC on sorbents of different polarity are reviewed in this paper. The possibility of application of described procedures for analysis of different objects is shown.